Dott. G. GROSSO

La trasmissione peritoneale del carcinoma dei topini e l'attecchimento negli organi cavitarii

Estratto da *Tumori*, Anno VII, - fasc. I

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO

1919

LABORAT. BRUSCHETTINI DI TERAPIA SPERIM. - GENOVA

DIRETTORE: PROF. BRUSCHETTINI

Dott. GIACOMO GROSSO

LIBERO DOCENTE ED AIUTO

La trasmissione peritoneale del carcinoma dei topini e l'attecchimento negli organi cavitarii

Durante una lunga serie di esperimenti, iniziatasi nel 1913 e continuata fino al maggio 1915, ripresa poi in settembre del 1916, fra le diverse questioni connesse all'argomento una presentava interesse speciale e doveva perciò imporsi e dare un indirizzo quasi unico alle ricerche: cercare di produrre metastasi con iniezioni endovenose o con altri espedienti e saggiare la sensibilità del peritoneo al carcinoma dei topini, per vedere fino a quale punto fosse possibile trasmettere il tumore agli organi cavitari, senza lederli direttamente.

Una lesione diretta di organi come la milza, il rene od il fegato con iniezioni parenchimali doveva essere evitata, tanto più perchè già usata da Keysser (5), il cui lavoro è ben noto agli studiosi.

Da un primo esperimento di iniezione nella cavità peritoneale in direzione di diversi organi, quali la milza, il fegato, il rene, non era risultato alcun fatto positivo in favore dell'attecchimento negli organi stessi. Un topino soltanto, iniettato in direzione della milza, ebbe dopo cinquantaquattro giorni un tumore alla radice della coda; il tumoretto, esaminato istologicamente, era tipico adenocarcinoma dei trapianti in serie sottocutanei. All'autopsia del topino, eseguita previa uccisione, dopo tre settimane dalla comparsa del tumore caudale, nulla di speciale

venne rilevato nella milza, nel fegato, nei reni ed altri organi del peritoneo, bensì fu trovato nel polmone un noduletto all'apice sinistro (vedi fig. 23, tav. II), di colore biancastro, opaco e grosso quanto un granello di senapa. Esaminato istologicamente il noduletto conteneva isolotti di cellule indubbiamente tumorigene (vedi microfot. 13, tav. III) dello stesso tipo di quelle dei tumori sottocutanei. Alcuni isolotti anzi erano già degenerati e mostravano carioressi e cariolisi accentuatissime. Il polmone era in preda a stasi sanguigna cospicua.

È ovvio ora pensare che qui si trattasse di una delle rare evenienze, nelle quali riesce la trasmissione del tumore a distanza. Così dalla cavità peritoneale alcune cellule tumorigene giunsero a sviluppo nel parenchima polmonare e nel sottocutaneo della regione caudale.

Il fatto del resto non è nuovo ed anche Keysser (l. c., pag. 202) dice che avviene qualche volta nell'inoculazione sottocutanea.

Il tumore caudale poi trapiantato sottocute diede quasi 100 per cento di attecchimenti di tumori a sviluppo perfettamente normale.

Da questo esperimento risultò inoltre che il peritoneo è relativamente resistente all'attecchimento, per lo meno quando si usi materiale piuttosto diluito e di adenocarcinomi per lungo tempo trapiantati soltanto nel tessuto cellulare sottocutaneo. Vedremo poi come il tumore del Laboratorio possa presto abituarsi anche al peritoneo e dare attecchimento del 100 per cento con grande facilità e costanza, per lo meno nei periodi di tempo nei quali il tumore suole meglio attecchire.

È noto infatti, ed anche un lavoro di Fleisher (4) ne fa fede, che non sempre il tumore si riproduce in egual modo, anche usando sempre la stessa razza di topini, alimentati sempre con una dieta costante e ricca, e che le stagioni sogliono influenzare l'andamento degli attecchimenti positivi. Per le condizioni nostre, il tumore attecchisce specialmente bene in primavera e nell'estate, fino alla fine dell'autunno, ma le ultime settimane di questo ed i mesi invernali sogliono essere cattivi influenzatori delle condizioni che favoriscono la presa dell'adenocarcinoma.

Prima di dare la preferenza esclusiva ai trapianti peritoneali vennero esperimentate le iniezioni nella vena caudale di materiale tumo-

rigeno molto diluito. Le cellule del carcinoma introdotte in circolo, qualora gli animali sopravvivano all'operazione, non pare possano fermarsi in qualche recesso e dare luogo a sviluppo metastatico. Per molte volte e con diluzioni di tumori di diversa età e virulenza, venne ripetuta l'esperienza, ma il risultato nei topini sopravvissuti fu sempre negativo, come del resto lo fu anche per Keysser (l. c., pag. 207).

Inoltre in molti topini portatori di tumore sottocutaneo venne praticato lo spappolamento manuale del tumore, nell'intento di fare entrare in circolo gli elementi del tumore ed ottenere attecchimento a distanza; ma neppure così venne raggiunto il fine e non perchè l'entrata in circolo non si avverasse, ma pel fatto che gli elementi del tumore nei vasi sanguigni, molto probabilmente non si mantenevano virulenti. D'altra parte non pare avessero agio di potere entrare nel circolo linfatico, che meglio avrebbe garentito la conservazione della aggressività oncogena.

La penetrazione del materiale tumorigeno è avvenuta molto probabilmente in più di un caso in cui si ebbe anche setticemia stafilococcica, verificatasi in topolini che avevano subito lo spappolamento di un tumore non asettico. In questi casi furono notati infarti nel polmone, nel cuore e nei reni, coi caratteri tipici delle embolie da stafilococco.

Dunque la penetrazione in circolo di cellule carcinomatose può avvenire certamente, ma le metastasi non si verificano.

A proposito della formazione di metastasi Koenigefeld (6) ritiene che negli innesti primitivi esistono probabilmente « cellule resistenti e non resistenti, maligne e benigne », nelle metastasi invece prevalgono gli elementi resistenti. Perciò, secondo lui, sarebbe possibile, adoperando materiale metastatico, ottenere pressochè costantemente metastasi.

Anche gli altri, fra i quali Keysser, ammettono che tumori metastatici hanno un potere infiltrativo maggiore degli altri tumori sottocutanei. Questa asserzione non potè trovare una vera e propria conferma nelle mie esperienze: iniettando, per es., topini con tumore che aveva invaso il fegato non si ebbero affatto metastasi costanti. Però, d'altra parte, venne dimostrato che un tumore trapiantato a lungo nel peritoneo, usando artifici per favorirne lo sviluppo e l'invasione, ac-

quistava e manteneva, anche dopo interruzione del passaggio peritoneale, un grandissimo potere invadente organi viscerali.

Almagià (1) in un suo lavoro accenna all'artificio di Vrzosek, che consiste nell'iniettare la poltiglia di tumore nella coda dei topini: così si dovrebbero notare metastasi. Durante le mie esperienze più volte sono tornato sull'argomento e razze diverse di topini vennero iniettate nella coda, ma non si poterono mai osservare metastasi. Il tumore acquistò peraltro una notevolissima aggressività.

Riprese attivamente le esperienze nel dicembre del 1916, si ebbe un attecchimento iniziale del 100 per cento, che subì però una diminuzione, per poi aumentare di nuovo, facendo iniezioni di un autolizzato speciale preparato dal prof. Bruschettini. L'attecchimento si avvicinò di nuovo alla normale, rimanendo molto inferiore nei topini testimonio.

Nei primi mesi del 1917 la percentuale di attecchimento andò di nuovo abbassandosi, per riprendere nel mese di aprile e meglio in maggio, col 100 per cento di risultati positivi. Si notavano nondimeno ancora casi di regressione del tumore già sviluppato.

Ma prima di procedere oltre, riportando le esperienze riguardanti i trapianti peritoneali, ritengo opportuno dare alcuni cenni istologici riferentisi alle alterazioni organiche da me osservate in topini portatori di tumori sottocutanei.

*
* *

Il tumore sottocutaneo del Laboratorio ha aspetto diverso a seconda che si esamina in vicinanza del sottocutaneo o a distanza. Nel primo caso è tipico adenocarcinoma a cellule grandi, per lo più ovoidali. Molti sono i nuclei in segmentazione. Allontanandosi dalla corteccia troviamo ancora isolotti circondati da masse degenerate, poi null'altro che quest'ultime, costituite da nuclei picnotici ed in disfacimento; di plasma non esiste apparentemente più alcuna traccia. Però, adottando mezzi di colorazione elettivi per la sostanza plasmatica si trovano ancora resti di plasma, che sono ancora marcatamente basofili e si colorano ancora, più o meno bene, con colori basici, come, ad es., la

pironina. Appartengono sicuramente per la maggior parte a macrofagi, nè si potrebbe d'altronde ritenerli per cellule tumorigene degenerate non avendone alcun carattere, neanche lontano. Si notano pure piccole masse isolate, rotonde e colorate colla pironina, che probabilmente sono blastomiceti. Da resti di protoplasma animale essi si distinguono pel fatto che colorando con fucsina e differenziando con picrinato di verde metile o di blu di metilene, rimangono ancora perfettamente colorati in rosso, come succede per i microfiti in generale. Queste forme blastomicetiche si trovano inoltre, tanto nella massa tumorigena intatta, che nella degenerata.

La milza è l'organo che col fegato, nei topini portatori del tumore sottocutaneo, presenta le più spiccate alterazioni, ciò che ebbe già a rilevare dettagliatamente Cimoroni (2). Nella milza si notano follicoli linfatici stipati di cellule, in parte anche a tipo nettamente embrionale, con grande analogia colle cellule tumorigene. Intorno ai follicoli esiste un tessuto di sostegno, molto lasso con scarsi elementi figurati. Questo si dimostra poco vitale, per quanto sufficientemente irrorato di sangue e ciò forse per azione di tossine che emanano dal centro del follicolo verso la periferia. Esistono molte cellule giganti del tipo mielogeno.

In certi casi la milza (figg. 11 e 12, tav. I) presenta degenerazione amiloide intorno ai centri germinativi che in parte sono bene conservati; l'irrigazione sanguigna in questi casi è ancora attiva alla periferia. Le cellule dei centri germinativi sono in preponderanza plasmatiche: le cellule mononucleate quindi hanno una tendenza assoluta verso la evoluzione plasmatica, indicante e testimoniante uno stato irritativo cronico.

Ma la milza può essere completamente degenerata, permanendo solo rimasugli di centri germinativi (fig. 12); corrispondentemente si nota una scarsità estrema di vasi sanguigni, fortemente contratti.

Nel fegato in parecchi punti si ha degenerazione grassa delle cellule epatiche, manifesta specialmente nel citoplasma; anche molti nuclei sono in via di degenerazione e si presentano colorati debolissimamente. Le vene centrali per lo più sono molto dilatate con diapedesi degli elementi del sangue nel tessuto perivasale, fatto che si osserva

anche in alcuni dotti biliari. La degenerazione può assumere estensione maggiore ed avere i caratteri di vera degenerazione amiloide. Nei punti ove non esistono alterazioni è evidente la rigenerazione delle cellule epatiche, che hanno tutti i caratteri della giovinezza. Esse spiccano per la loro ricchezza di spongioplasma e per l'intensa basofilia, che veramente è anfofilia e, per determinarla ancora più precisamente, eritrofilia. Anche nel fegato possono comparire le cellule giganti.

In altri casi ancora il fegato è atrofico: i vasi centrali molto dilatati, mentre i portali sono di diametro piccolissimo. Anche i vasi biliari sono contratti ed hanno epitelio degenerato e necrotico.

Similmente a quanto avviene nella milza, anche nel fegato vennero trovati gruppi di cellule plasmatiche: esse ci rivelano quell' intensa attività proliferativa degli elementi di certi organi che, come osservò già Cimoroni (3), pare rispondano allo stimolo neoplastico locale, riprendendo in parte la loro funzione embrionale. Per vero nelle mie osservazioni la causa di questo ritorno a funzioni della vita uterina non è dovuta a vera e propria presenza di proliferazione neoplastica nel fegato e nella milza, ma soltanto ad un tumore sottocutaneo a sviluppo progressivo enorme.

Nelle ghiandole linfatiche in intima corrispondenza col tumore (ascellari ed inguinali) è evidente la proliferazione della sostanza midollare. Cellule di passaggio alle plasmatiche sono in enorme preponderanza. La proliferazione può essere così intensa da condurre alla scomparsa dei centri germinativi ed anche dei seni. Qui si scorgono per solito forme simili a blastomiceti, intensamente colorate dalla pironina in rosso bruno, bluastro.

Talora però nelle accennate ghiandole è manifesta l'infiltrazione di cellule cancerigne, rimaste inattive o neutralizzate; queste in parte poi degenerano e mostrano carioressi e plasmolisi. Nelle immediate vicinanze dei vasi, inclusi nel tessuto grasso periglandulare, si vede grande quantità di pigmento ematico; qui ancora sono moltissime cellule basofile a granulazione grossa, giovani e completamente evolute, a granuli metacromatici.

Nel sangue è da notarsi specialmente anisocitosi e policromofilia.

Si trovano microciti ricchissimi di Hb. ed altri quasi basofili, poi ancora normoblasti. Fra le cellule bianche scarseggiano i neutrofili a nucleo polimorfo ed abbondano invece le forme linfocitarie. Il plasma dei leucociti a nucleo polimorfo mostra carattere di giovinezza, espressa da una marcata basofilia. Sono presenti anche cellule di Türk.

Nel midollo si osservano numerosissimi eritrociti nucleati. I gigantociti hanno evidenti vacuoli; i loro nuclei sono disposti alla periferia ed anche verso il centro della cellula. Si ha preponderanza di cellule linfatiche, anche qui con una tendenza spiccata alla differenziazione plasmacellulare. Scarsi sono i leucociti a nucleo polimorfo neutrofili ed acidofili.

Negli altri organi, eccetto che nel timo, il quale qualche volta partecipa alla reazione, come le ghiandole linfatiche, non vennero osservate mai alterazioni di sorta.

*
* *

Riprendendo e ritornando alle accennate iniezioni secondo il concetto di Vrzosek, rimane stabilito che i topini iniettati nella coda dànno una percentuale altissima di attecchimento: però in essi non si osservarono metastasi. Solamente, fatto non del tutto fortuito, si notano in questi topini con frequenza ingrossamenti a rosario delle cartilagini costali di unione allo sterno. In un topino (n. 15, tav. V), gli ingrossamenti sono così pronunciati che anche nella fotografia sono visibilissimi e non si limitano ai processi cartilaginei di prolungamento delle costole, ma procedono lungo di esse verso le vertebre. Il fatto si è ripetuto in diverse esperienze e per vero in topini nei quali il tumore non erasi sviluppato..

In uno dei topini iniettati alla coda il tumore aveva aggredito le regioni coccigea e sacrale. Appena morto, venne sezionato: nessuna metastasi; milza enormemente ingrossata, follicoli linfatici molto in rilievo; ghiandole inguinali ingrossate. Il tumore era duro e invadeva la massa muscolare glutea sinistra, la regione coccigea e la sacrale. La pressione esercitata nella regione coccigea provocava un discreto

prolasso della vagina. All' esame istologico le ghiandole inguinali contenevano negli spazi linfatici corticali, ma per lo più verso il centro, dei nidi di cellule indubbiamente del tipo dell' adenocarcinoma. Degne di nota erano grandi quantità di plasmacellule alla parte corticale e nel connettivo periglandolare moltissime cellule basofile, le cui granulazioni si coloravano metacromaticamente. Nella milza si rilevarono pure cellule del tipo embrionale nei follicoli linfatici in preda a grave iperplasia ed attività straordinaria. Esisteva discreta replezione di sangue. Gigantociti numerosi con nuclei al centro, per lo più a struttura compatta. Il tumore della coda era tipicamente adenocarcinomatoso e possedeva una grande quantità di cellule con nucleo in cariocinesi.

I rigonfiamenti delle costóle sono il prodotto di un' abnorme calcificazione delle costole, specialmente in vicinanza dell' unione colle cartilagini costosternali: contemporaneamente osservasi una rarefazione del tessuto spugnoso nel quale sono scarsi isolotti di midollo in attività linfogena più che eritrogena. Sono presenti solo alcuni eritrociti nucleati e scarse cellule giganti.

Riassumendo, nelle lesioni a rosario trattasi effettivamente di osteite rarefaciente da un lato e neoformante dall'altro; la parte sternale delle costole viene ingrossata, la produzione ossea è però disordinata e si limita a lasciare tracce qua e là del suo lavoro.

Per provare ancora l' azione favoreggiante lo sviluppo del tumore sottocutaneo, vennero ripetute le esperienze di iniezione con polpa di tumore unita a parti eguali di autolizzato e siero di coniglio ottenuto previa immunizzazione al medesimo autolizzato. Dall' esperienza risultò che i topini, di controllo dànno una percentuale di attecchimenti, poco più del 50 per cento, inferiore di molto a quella degli altri lotti di topini trattati nel modo suddetto. Inoltre i tumori dei testimoni erano di sviluppo assai tardivo; qualche volta essi regredivano.

L' autolizzato invece favorì lo sviluppo, in modo che si ebbero morti precoci con cachessia, con tutta l' apparenza della cancerigna; l'attecchimento fu del 100 per cento.

Anche il corrispondente siero immune di coniglio sviluppò azione favorevole; l'accentuazione dell'accrescimento è stato ancora più marcato;

in un topino solo si ebbe regressione tardiva del tumore dopo più di un mese.

Un altro topino di questa serie, dopo cinque settimane invece presentavasi completamente paretico, con perdita di feci ed urine. Venne ucciso: il tumore era grossissimo, allargantesi e distendentesi lungo la colonna vertebrale. La massa dorsale, toracica era nettamente distinta dalla vertebrale, caudale e non mancavano altri bernoccoletti. I tumori erano molto aderenti alle vertebre, dalle toraciche alle sacrali, ciò che spiega tutti i fenomeni di compressione delle radici motrici e sensitive specialmente della regione lombo sacrale. L'esame istologico rivelò pertanto un processo di invasione tumorigena che si affondava sempre più dalle prime vertebre lombari in basso. Le cellule del tumore si erano spinte così vicine ai processi vertebrali trasversi da circondarli e da penetrare al disotto del periostio, ove si svilupparono in cospicui cordoni. In alcune sezioni pare che la sostanza ossea, il corpo vertebrale in ispecie, non sia stato aggredito; ma dove la protezione delle vertebre è mancante il tumore è penetrato fino alla meninge spinale senza ancora intaccarla. Così si possono vedere radici col loro rigonfiamento gangliare compreso e circondato completamente dal tumore (figg. 26 e 16, tav. II e III). Molte cellule gangliari portano le stimmate della degenerazione; specialmente il plasma loro è anisto, mentre il nucleo è ancora discretamente conservato. Da ciò vengono spiegati facilmente i fenomeni di paralisi. A tale proposito giova infine dare risalto al fatto che l'invasione dello speco vertebrale è avvenuta precipuamente attraverso ai fori di coniugazione delle vertebre lombari.

Nondimeno l'esame di ulteriori numerose sezioni dimostrò che anche alcune parti ossee, molto vicino al corpo delle vertebre, erano perfettamente invase da cellule dell'adenocarcinoma: la diploe mostrava qui insieme alle cellule midollari anche grossi zaffi di cellule cancerigne.

Ed altre sezioni ancora lasciarono scorgere molte radici anteriori coi loro rigonfiamenti ghiandolari, che presentavano profonde alterazioni delle loro cellule in tutti i loro elementi. La compagine gan-

gliare stessa appariva dissecata da elementi estranei, quali microciti e cellule a carattere epiteliale molto sospette. Ancora degna di speciale menzione è la ricchezza di forme cariocinetiche nel tumore.

Mentre si eseguivano questi trapianti vennero riprese le iniezioni di polpa di tumore virulentato, se così si può dire, nel peritoneo dei topini. L'attecchimento fu perfetto (100 per cento) con produzione di tumori anche enormi fino a diventare sottocutanei nella regione addominale oppure laterale a destra o sinistra. Gli organi interni pertanto, eccetto il pancreas, facilmente aggredibile, permanevano intatti. La morte dei topini avveniva per solito tempestivamente, in meno di un mese, per lo più per emoperitoneo.

Il tumore in genere e anche quello specialmente aggressivo, abituato al sottocutaneo, non ha dunque grandi mezzi offensivi e come, per solito, non esce dal tessuto sottocutaneo, così non si allontana, a tutta prima, da ciò che è epitelio peritoneale e si sviluppa abbondantemente nelle fosse iliache, sulle anse intestinali, sull'epiplon, sul perisplenio, sullo stomaco, sul peritoneo diaframmatico e specialmente nei recessi ipocondriaci (sinistro più frequentemente): ma non invade nè milza, nè fegato, nè reni e non sorpassa la sottosierosa che copre l'intestino e lo stomaco.

Altrimenti avviene, come già dissi in una nota preventiva (*Pathologica*, n. 219), se favoriamo l'aggressività con mezzi blandi, capaci di per sè soltanto di una leggera irritazione peritoneale, tanto leggera che, dopo settimane, si rivela con lievissime alterazioni della sierosa; questa irritazione viene sfruttata molto bene dalle cellule adenocarcinomatose iniettate in peritoneo, di modo che si viene ad una tumultuosa invasione di tutto il peritoneo, con tendenza a sorpassare i limiti, del resto preclusi al procedere del tumore peritoneale.

Per ritornare adunque ai topini iniettati nel peritoneo, si è già visto come essi muoiano per lo più di emoperitoneo, qualcuno anche per essere stato preso semplicemente in mano a scopo d'esame.

In tali topini il peritoneo si presenta disseminato di piccoli e grossi tumori a destra ed a sinistra fin sotto alla milza. Sulla milza si hanno piccole macchie bianche, superficiali, che risultano essere dovute al-

l'attecchimento di cellule tumorigene, sovrapposte al perisplenio, ma non in ogni punto: esiste infatti qualche piccola parte intaccata e una certa tendenza ad invadere la polpa splenica. In realtà il processo rimane molto limitato; viene presa una vera aderenza colla milza e col rene, in altri casi, e questa ulteriormente non si modifica di molto, nè si trasforma in vera invasione. Spesso anche l'intestino viene attaccato e le tonache sierosa e muscolare sorpassate: alla mucosa intestinale poi tutto si arresta.

Nei casi gravi di grossi tumori endoperitoneali si ha imbibizione sierosa e gelatinosa del sottocutaneo, specialmente nelle regioni inguinali; ed ancora, come si è accennato, si osserva l'uscita del tumore dal cavo peritoneale, per diventare sottocutaneo.

Tumori epiploici di tali topini trapiantati in altri non dimostrano un'aggressività maggiore, a parte la eventuale razza diversa dei topini.

*
* *

Iniezioni di autolizzato e siero relativo nel peritoneo prima del trapianto. — Topini di varia razza trattati con autolizzato (1) due giorni prima dell'iniezione di polpa tumorigena, dànno attecchimento sicuro del 100 per cento con tumori multipli, anche enormemente grossi, ma ancora senza invasione di organi. Anche in femmine gravide si ha sviluppo di grossi tumori. I topini vivono circa un mese.

Uno di questi topini morto in 29 giorni aveva tumori multipli nelle due fosse iliache. Tutto il fianco sinistro fino al diaframma era invaso. Anche la milza era aggredita in più punti ed aderente all'ipocondrio, oltrechè al mesentere invaso ed alle masse di tumore sottostanti, verso il rene? I reni erano inoltre nella massa tumorigena.

All'esame istologico la milza risulta invasa in alcuni punti del polo inferiore. Il tumore penetra nel parenchima splenico con festoni di cellule, che peraltro non vanno molto profondamente. In altri punti

(1) Ripeto che trattasi di autolizzato preparato in modo speciale dal professore Bruschettini e che formerà oggetto d'altra pubblicazione.

invece esiste la solita sovrapposizione: al disopra del tumore c' è una zona fortemente emorragica, sotto le cellule tumorigene e più sotto ancora la capsula splenica intatta.

Le masse tumorigene con maggiore frequenza assumono proporzioni più cospicue a sinistra, che non a destra. Il recesso sottoipocondriaco sinistro è costantemente sede di grossi tumori. Altre volte, più raramente, lo sviluppo è maggiore a destra. Succede pure che i tumori protundano nella cavità toracica; qualche volta si è avuto qualche tumoretto anche sulla pleura costale e si ebbe anche emotorace.

Anche i topini trattati con siero antiautolizzato, con piccola quantità di polpa tumorigena hanno dato percentuali vicinissime a 100 per cento. Hanno presentato tumori multipli e grossi; organi, in genere, illesi. Morirono pure in circa un mese. All'autopsia si rilevarono tumori addominali multipli con masse principali nelle fosse iliache. La vescica e le vescichette seminali erano non di rado spinte contro le tonache addominali. Si notavano pure aderenze colla sierosa delle vescichette seminali. Altre volte il tumore era così grosso che nulla rimaneva scoperto e libero dal bacino alla milza ed al rene destro.

I topini testimonio invece vissero più a lungo, pure portando anche essi tumori multipli coi caratteri già descritti precedentemente, soltanto in un topino per l'enorme tumore avvolgente il rene destro si ebbe compressione dell'uretere e formazione di una notevole idronefrosi.

Questi tumori, ottenuti col concorso di autolizzato e siero antiautolizzato, acquistarono veramente un maggior potere di attecchimento e sviluppo più rapido. Infatti topini giovanissimi, iniettati colla polpa di tumore, ebbero attecchimento sottocutaneo buono, morti rapide in poco più di un mese ed anche in essi si notarono gli ingrossamenti delle cartilagini costali.

Uno morto in quattro settimane aveva tumori multipli, nessuna lesione interna, cartilagini costosternali ingrossate. La cartilagine faceva colla costola un ripiegamento a V, di modo che nelle sezioni si avevano due porzioni distinte una vicino all'altra, come se fossero sovrapposte, una cartilaginea con qualche propaggine ossea e l'altra poroso-ostea. Un altro topino aveva tumori grossissimi lungo tutto il

dorso, bene isolati. Nelle vertebre nulla si osservava, solo le costole vicine allo sterno, viste dalla loro parte interna, avevano le tipiche nodosità ad uncino. Questi uncini richiamano alla mente quelli dell'ala di pipistrello.

In contrapposto a questi iniettati sottocute, quelli inoculati nel peritoneo muoiono ancora più presto. Attecchimento 100 per cento.

Un topino morì già dopo 11 giorni: vi si notò una macchietta madreperlacea sulla milza, poi un tumoretto impiantato sul peritoneo del corpo uterino, al principio della biforcazione a destra; il tumoretto è istologicamente adenocarcinoma giovanissimo.

Un altro morì in 14 giorni ed aveva anche un tumore sottocutaneo al torace a destra, grosso e bernoccoluto: nel peritoneo milza con chiazze biancastre, tumoretti alla regione ombellicale e sul diaframma; da uno dei tumori diaframmatici è uscito il tumore, diventato sottocutaneo, che prese poi sviluppo rapidissimo. Aveva pure gli ingrossamenti costali.

Dopo 16 giorni morirono anche gli altri; anche questi avevano gli ingrossamenti costosternali: l'iniezione di polpa tumorigena non può essere invocata come causa delle alterazioni cartilaginee, ma può essere benissimo concausa. Uno dei topini aveva emoperitoneo, tumoretti diffusi nelle fosse iliache sino ai reni ed oltre. Milza completamente chiazzata di placche di tumore. Diaframma disseminato di tumoretti. L'altro topino aveva pure emoperitoneo, tumoretti ovunque; il più grosso nell'epiplon, fra lo stomaco e la milza. All'ilo della milza altro tumoretto rotondo, simile al luogo d'iniezione (ombellico), nelle fosse sacrali e sul diaframma.

Gli ingrossamenti costosternali, esaminati istologicamente, rivelano rarefazione della sostanza ossea, difetto di ossificazione: numerosi eritrociti nucleati nel midollo.

*
* *

Iniezione di polvere di quarzo prima del trapianto. — Col preciso scopo di vedere se si riesce a rendere il tumore atto ad aggredire gli organi cavitarii, nel mese di agosto 1917, venne esperimentata l'irri-

tazione del peritoneo con diversi mezzi asettici. E primieramente venne iniettata polvere fina di quarzo sospesa in Na. Cl. 0.80 per cento; dose iniettata 0.10 cmc. Dopo circa tre settimane vennero uccisi alcuni topini, per vedere lo stato del peritoneo e si riscontrò che essi avevano noduletti reattivi nella tonaca addominale e nel peritoneo, mesentere con ghiandole ingrossate, periepatite e plerisplenite.

Tali sono i caratteri dell'infiammazione da quarzo, che prepara in modo sensibile assai l'innesto del tumore e ne promuove un più rapido sviluppo. Ciò risulta manifestamente dai topini iniettati colla stessa polpa di tumore: alcuni di essi erano iniettati da cinque giorni con polvere di quarzo, altri invece la ricevettero mescolata alla polpa di tumore.

Orbene, in questi ultimi il tumore fu più tardo a svilupparsi che non nei primi.

Dopo 10 giorni circa dall'infezione con polpa, i topini iniettati previamente avevano già segni di tumori; ciò mancava in quelli iniettati colla polvere e tumore contemporaneamente.

Inoltre i tumori peritonali dimostrarono carattere meno diffusivo ed i topini conseguentemente morirono in un lasso di tempo più lungo, di quelli iniettati separatamente, di quelli cioè in cui il periodo irritativo venne sfruttato nel modo migliore, cogliendolo nel suo punto più favorevole all'attecchimento ed alla diffusione del tumore.

Dopo 20 giorni dall'iniezione di polpa tumorigena i topini inoculati separatamente incominciarono già a morire, ad un giorno di distanza l'uno dall'altro, ed il 23° giorno infatti quattro topini dell'esperimento erano morti con emoperitoneo. Qui appresso riporto il risultato delle necroscopie.

Nel topino 12 della tav. V: masse voluminose di tumori nelle fosse iliache, specialmente nella sinistra, che arrivavano fino alla cicatrice ombelicale. Piccoli tumoretti, sparsi sul tenue e sul colon, in quantità grandissima, mai osservata prima. Tumori più grossi occupanti anse del tenue. Pancreas e milza completamente invasi e bordo inferiore confinante del fegato pure invaso. Piccoli tumori sul diaframma.

Esaminando bene il topino, dopo fissazione, si vide che alla regione del cardias il tumore aveva preso aderenze che poterono essere meglio studiate nel preparato istologico: da questo infatti si vede come in qualche punto il carcinoma abbia aggredito la tonaca muscolare gastrica ed abbia formato belle colonne di cellule cancerigne.

In un altro topino (il n. 13, tav. V) si avevano tumori ovunque, specialmente sul tenue; massa principale a sinistra aderente alla tonaca addominale. Milza con chiazze. Fegato aderente ai tumori epiploici, a bordi arrotondati.

Analoghi fatti si osservano nel topino 14, tav. V, più un processo esteso allo stomaco, intaccato alla grande curvatura ed alla piccola. Il tumore girava verso la parte dorsale.

Ma è ancora in un altro topino che l'infiltrazione tumorigena dello stomaco ha assunto più vaste proporzioni. La muscolatura era invasa nei due strati, circolare e longitudinale, le fibre risultavano smagliate ed allontanate fra loro da cordoni di cellule tumorigene in piena attività e rigoglio di vita. I vasi linfatici della zona sottomucosa erano zaffati di cellule cancerigne. Alla sottomucosa il processo pareva arrestarsi; ma il progresso d'invasione non è perciò meno notevole.

I tumori sviluppatisi in organi, fra questi quelli del fegato, spappolati ed iniettati a nuovi topolini, non hanno dato risultato positivo speciale per attecchimento su tale organo.

Il tumore invece, iniettato nel testicolo di topino, diventò in breve invadente e distrusse tutta la ghiandola. Il tumore testicolare iniettato in peritoneo diede il 100 per cento di attecchimenti. Inoltre i tumori si rivelarono di carattere molto progressivo, per quanto non profondamente invadente; esito letale in 15 giorni. E si noti che la dose iniettata era relativamente piccola: 0.10 cmc. e che anche in topini di razza diversa il risultato fu quasi identico. Di più si ebbero tumori invadenti in qualche caso il fegato.

*
* *

Iniezione di olio-pelo. — Oltre al quarzo, fra le sostanze usate ancora è da annoverarsi l'olio di oliva, puro, sterile, con minutissimi

pezzettini di pelo di topino, in emulsione con siero fisiologico. Con tale materiale vennero iniettati i topini e dopo una settimana infettati con polpa di tumore. Orbene si ebbero di nuovo morti assai precoci con tumoretti discretamente sviluppati e multipli. Quelli che più resistettero morirono in 15 giorni. Due terzi dei topini morirono così tutti nello stesso giorno (16, 17, 18, tav. V), avendo tumori bellissimi aderenti al peritoneo addominale ed a tutto il resto del peritoneo, non escluso quello dell'epiplon e della milza che in un topino è coperta di chiazze larghe. In tutti i maschi, la metà dei topini, è notevole la atrofia testicolare. I topini di controllo ebbero attecchimento del 100 per cento, ma in essi si osservò che il termine di vita fu molto più lungo, quasi del doppio. I tumori erano belli, ma a decorso più lento.

L'esperienza venne ancora ripetuta iniettando 0.05-0.10 cmc. di polpa, lasciando però un terzo dei topini come animali di controllo.

Questi dopo più di un mese all'esame necroscopico non presentarono alcuna modificazione anatomo-patologica del peritoneo; solo sulla glissoniana venne rilevato qualche noduletto reattivo che, molto probabilmente era di natura parassitaria animale.

Negli altri si ebbe sviluppo imponente di tumori che condussero i topini a morte in un minimo di 14 giorni, fino ad un massimo di quattro settimane.

In un topino morto dopo due settimane si avevano tumori multipli nel peritoneo, sull'intestino e sul piloro. Emoperitoneo. Ma in altri tre morti contemporaneamente (top. 28, 29, 30, tav. VI) dopo diciannove giorni si aveva diffusione gravissima dei tumori in tutto il peritoneo. Epiplon e pancreas formavano una massa unica; aderenze col duodeno, in un topino, e collo stomaco in tutti (uno alla piccola curvatura, gli altri alla grande). In uno esisteva sierosità sottocutanea colorata in giallo itterico: compressione probabile del coledoco da parte del tumore interessante il fegato prima, poi il duodeno, il pancreas e lo stomaco. In un topino la vescicola terminale sinistra era occupata dal tumore. La milza trovavasi avvolta ed aderente per l'ilo alla massa tumorigena. Tumoretti multipli del diaframma. Nel topino coll'ittero il tumore diaframmatico era passato nella cavità toracica

dando alcuni piccoli tumoretti aderenti alle cartilagini costali ed allo sterno (corpo e cartilagine ensiforme).

Dall'esame istologico risultò che nel fegato, maggiormente invaso, esistevano zone di vera e propria necrosi iniziale circoscritta. Le cellule epatiche erano molto danneggiate anche nella parte non invasa: stasi sanguigna e molteplici emorragie, plasmolisi e picnosi intensa. L'invasione era rappresentata da massa tumorigena ben conservata, in massima parte, ma anche in degenerazione grassa e caseosa. Parte del tumore era costituita da una massa reticolare spugnosa (fig. 9, tavola III), evidentemente sostanza in degenerazione grassa. Nel centro del tumore era diffusa la cariorressi; nelle parti in contatto col parenchima epatico invece si potevano scorgere nidi di cellule tumorigene bene conservate. Anche qui nella parte in apparenza sana, notavasi stasi sanguigna, emorragie e cellule epatiche deformate ed alterate nel plasma e nel nucleo. E neppure mancava infiltrazione leucocitaria, prevalentemente parvicellulare.

In due altri topini, morti in 20 giorni, si ebbero tumori belli dappertutto, in uno localizzati di più al mesentere ed all'epiplon e nelle fosse iliache, nell'altro nelle fosse iliache, nel fegato e sul diaframma. La milza in tutti due era saldata al tumore per l'ilo; regione pilorica dello stomaco aderente al tumore in tutti due ed in uno anche la grande curvatura.

*
* *

Iniezione di carbone animale. — Topini iniettati con 0.10 cmc. di sospensione sterile in peritoneo e poi infettati dopo quattro giorni con 0.15 cmc. di polpa, diedero attecchimento del 100 per cento, con tumori grossi e multipli a carattere progressivo invadente e d'aspetto strano, simili a quello di massa cerebellare. Morti precoci in 14 giorni.

Il topino (27, tav. VI) che visse di più, non passò le cinque settimane ed aveva tumori addirittura enormi sparsi in tutto il peritoneo. Il carattere invadente era specialmente manifesto in un topino in cui il diaframma era tapezzato di tumori: questi penetravano anche nella cavità toracica e si estendevano alla pleura con formazione di tumore quasi alla base dello sterno.

*
* *

Iniezione di lacca carminio. — Iniettati i topini come al solito colla miscela sterilizzata, in dose di 0.10–0.15 cmc. con soluzione fisiologica, ricevevano pure nel peritoneo 0.15 cmc. di polpa. Il primo morto si ebbe dopo 23 giorni: il fegato era invaso nel lobo medio. Inoltre erano presenti tumori grossi e multipli nel cavo peritoneale. Un giorno dopo, altro con fegato invaso nei lobi medio e destro. Milza aderente al tumore epiploico, con larga chiazza al polo inferiore. Anche il rene destro era intaccato nella sua parte dorsale.

Questa caratteristica invasione del fegato non si riscontrò in altri topini uccisi, ma il tumore era pertanto non meno invadente ed a sviluppo progressivo assolutamente. Negli ipocondri ove si addentrava la massa tumorigena venne osservato che le costole, retrostanti al tumore, erano alterate in modo analogo a quello dei topini iniettati nella coda; erano di aspetto cartilagineo anche nella loro parte più vicina alle vertebre.

Ciò parrebbe ancora confermare che fra sviluppo di tumore e alterazioni costali esiste un qualche rapporto, che per ora non è possibile fissare e delimitare con precisione.

*
* *

Di fronte a risultati così netti di invasione di organi cavitarî è da notarsi che la lacca-carminio non dà alterazioni notevoli del peritoneo, per lo meno non così evidenti come quelle del quarzo. E neppure negli esperimenti fatti con olio-pelo dopo un mese circa dall'iniezione, vennero trovate lesioni riferibili alla sostanza estranea introdotta. Dobbiamo riconoscere quindi che i mezzi usati hanno prodotto una irritazione peritoneale molto blanda e che questa fu nondimeno sufficiente.

*
* *

Il tumore intanto si era, per così dire, specializzato per gli attecchimenti peritoneali e mantenne tali caratteristiche anche dopo la sospensione dell'uso di mezzi irritanti. Vedremo tosto come esso venisse

sottoposto all'azione dell'etere e riprendesse rapidamente potere invadente per iniezione peritoneale. Evidente dimostrazione ne è il comportamento del tumore nell'anno successivo a quello in cui vennero fatte le iniezioni preparatorie irritative.

***

Il tumore venne trattato con etere, dopo lo spappolamento, per qualche ora e iniettato di nuovo, come al solito, sottocute e in peritoneo a topini delle razze usate anche prima: si intende che prima venne allontanato l'etere. Con ciò si ottenne la sterilizzazione del tumore, che conteneva un piogene ed il tumore, pure attecchendo meno sottocute, nel peritoneo diede il 100 per cento di attecchimento. La sterilizzazione era del resto necessaria per eliminare un germe che poteva da un lato favorire e dall' altro danneggiare l'ulteriore sviluppo del tumore.

Con successivi trapianti poi incominciarono i primi casi di intaccamento del rene, che si ripeterono con una frequenza che si potrebbe dire regolarità. Nei mesi più freddi del 1917, fino alla primavera del 1918, le alternative di attecchimento furono tali, quali si osservarono sempre nella stagione rigida. Nel maggio un topino presentò all'autopsia un grosso tumore al lobo destro del fegato; rene sinistro completamente invaso, quasi irriconoscibile, rene destro profondamente invaso. All'esame istologico i reni risultarono completamente distrutti dal tumore. Il carattere dell'invasione è perfettamente interstiziale: fra i canalicoli si infiltrano le cellule che isolano, comprimono e distruggono i canalicoli, i glomeruli e tutto il resto della corteccia verso la sostanza midollare. Perciò non posso che confermare quanto aveva già stabilito Cimoroni (2) (l. c., p. 448).

Nelle parti non invase esistono gravi turbe circolatorie, emorragie intercanicolari estesissime. Anche zaffi di cellule carcinomatose si trovano in grossi vasi sanguigni, forse trasportativi dalla corrente che li ha trascinati da qualche cospicuo vaso eroso dal tumore.

La stessa milza così resistente all'invasione, si presentava, in un topino morto in maggio 1918, completamente invasa nel suo polo su-

periore o dorsale, mentre sul rene esisteva un tumore sovrapposto e simile sul fegato. Dall'esame istologico risultò che la milza era molto più invasa che nei casi precedenti; rimaneva ancora qualche piccola parte di tessuto lienale, tutto il resto era compenetrato da lunghi zaffi di cellule adenocarcinomatose bellissimi e perfettamente conservati al disotto della zona necrotica (per coagulazione) corticale (figg. 5 e 6, tav. II).

Ancora nel rene si ebbe invasione totale in un topino morto in giugno 1918: tumori multipli nelle fosse iliache, alle pareti addominali, diaframma, recesso sottoipocondriaco sinistro; invasione totale del rene sinistro, milza e fegato atrofici, tumore aderente alla grande curvatura dello stomaco. Il rene era istologicamente invaso in gran parte. La capsula surrenale, involta quasi nella massa del tumore, era invece perfettamente intatta. Il carattere dell'invasione è interstiziale.

L'attecchimento si mantenne di nuovo costantemente del 100 per cento ed ogni volta, su molti topini morti per tumori peritoneali, nello spazio solito di tre settimane ad un mese o poco più, si trovarono alcuni che avevano il rene completamente distrutto, rimanendo le capsule surrenali intatte, benchè avvolte dal tumore, ed altri con grosse placche di tumore sulla milza, sul fegato o con distruzione del tessuto testicolare.

Di fronte a questi fatti, che ci rivelano la grande frequenza delle invasioni di organi e che ci dimostrano, come l'attecchimento e l'evoluzione del tumore abbia assunto un orientamento speciale, un alto grado di adattamento peritoneale, era interessante vedere come si comportasse il tumore trasportato di nuovo nel sottocutaneo.

Alcuni lotti di topini vennero assoggettati a doppia iniezione peritoneale e sottocutanea, contemporaneamente, altri invece furono iniettati sottocute solamente, si intende con dose doppia dei controlli peritoneali rispettivi.

Risultò pertanto che il tumore si sviluppava appena appena sottocute e discretamente nel peritoneo (gruppo di topini di cui uno alla

fig. 4, tav. I), oppure quasi nulla nel sottocutaneo e con tendenza invadente nel peritoneo (gruppo di topini di cui uno alla fig. 5, tav. I). Che inoltre, polpa di tumori molto aggressivi, se introdotta per via peritoneale, per la sottocutanea non dava che qualche raro tumore (gruppo di topini, di cui uno alla fig. 19, tav. II), e per lo più nessuno affatto (gruppo di topini di cui uno alla fig. 20, tav. II).

Era dunque quasi totalmente scomparsa la facoltà di attecchire nel sottocutaneo.

CONCLUSIONI

I. L'adenocarcinoma dei topini per lungo tempo trapiantato sottocute, attecchisce di preferenza, se non quasi esclusivamente nel tessuto cellulare sottocutaneo.

II. L'adenocarcinoma può essere abituato allo sviluppo nel peritoneo e questo può esservi preparato:

a) con iniezioni di uno speciale autolizzato o con siero antiautolizzato di coniglio;

b) con iniezioni leggermente irritanti e che non producono che lievissime o nulle alterazioni anatomo-patologiche della sierosa peritoneale.

III. Il tumore così trapiantato diventa molto aggressivo e può invadere profondamente e distruggere organi; in ispecie ed in ordine di frequenza: pancreas, epiplon, rene, fegato, milza, stomaco ed intestino, testicolo.

IV. Il tumore, specializzato per il peritoneo, perde quasi completamente il potere di svilupparsi nel sottocutaneo, potere che solo lentamente può riacquistare.

LETTERATURA

1. Almagià, *Considerazioni ed esperienze sui tumori degli animali.* Tumori, vol. II, fasc. 6°.
2. Cimoroni, *Ricerche sperimentali su un epitelioma di topo.* Tumori, vol. I, fasc. 4°.
3. Cimoroni, *Sulle modificazioni della milza e del fegato nei topi portatori di epitelioma.* Tumori, vol. I, fasc. 6°.

4. Fleisher, *Variations on the percentage of takes and the growth energy of transplanted tumors.* Zeitsch. f. Krebforsch., vol. XIV, Hft. I, 1914, e Bulletin de l'Inst. Pasteur, 1915, pag. 366.
5. Keysser, *Zur Chemotherapie subkutaner und in Organen infiltriend wachsender Mäusetumoren.* Zeitsch. f. Chemotherapie, B. II, pag. 188.
6. Koenigefeld, *Considerazioni e ricerche sulla formazione di metastasi nel cancro dei topi.* Tumori, vol. III, pag. 676.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE

N. B. — Le fotografie 1-26 delle tavole I e II sono eseguite con obiettivo Tessar Koristka 35 mm., adattato ad una semplice camera fotografica 13 × 18.

Le microfotografie 1-16, tav. II e III, sono eseguite colla stessa camera e microscopio grande modello Zeiss. Per ogni microfotografia sono dati anche l'oculare e l'obbiettivo usati. Lunghezza del tiraggio della camera cm. 30.

Quando non è data indicazione speciale, il preparato si intende colorato con ematossilina-eosina.

Le fotografie 1-30 sono riproduzione, in grandezza di poco inferiore alla naturale, di topini conservati in soluzione di Kaiserling.

Tavola I.

1. Rene idronefrotico per compressione dell'uretra, esercitata da tumore.
   Dal topino n. 8, tav. IV; iniettato il giorno 26 luglio, morto il 30 agosto 1917. Col. v. Gieson. Ingr. cinque volte.
2. Rene invaso parzialmente da tumore. Capsula surrenale intatta.
   Dal topino iniettato il 24 maggio, ucciso il 27 luglio 1918. Ingr. cinque volte.
3. Rene invaso ancora dalla parte della capsula surrenale, che rimane inalterata.
   Dal topino iniettato il 26 giugno, ucciso il 22 luglio 1918. Ingr. quattro volte e mezzo.
4. Altro rene invaso a modo di infarto.
   Dal topino iniettato il 23 marzo, morto il 16 maggio 1918. Ingr. quattro volte.
5. Rene completamente distrutto; rimane minima parte del tessuto sano.
   Topino iniettato il 27 luglio, morto il 12 ottobre 1918. Ingr. quattro volte.
6. Altra sezione dello stesso rene; vedesi una papilla sporgente nel bacinetto. Ingr. tre volte e mezzo.
7. Milza intaccata parzialmente dal tumore e suoi rapporti col tumore pancreatico.
   Dal topino iniettato il 30 ottobre, morto il 20 novembre 1917. Ingr. quattro volte e mezzo.

8. Tumore dell'ilo che aggredisce la milza.
   Da topino del gruppo dei topini di cui ai nn. 5 e 6. Iniettato il 27 luglio, morto il 27 agosto 1918. Ingr. quattro volte e mezzo.
9. Milza con placchette multiple di tumori, poco invadenti; degenerazione amiloide incipiente.
   Dal topino n. 1, tav. IV, descritto nel testo a pag. 14. Col. v. Gieson. Ingr. tre volte e mezzo.
10. Milza quasi totalmente invasa dal tumore.
   Dal topino iniettato il 30 ottobre, ucciso il 30 novembre 1917. Ingr. cinque volte. Il topino è del gruppo del topino di cui al n. 7 precedente e venne iniettato, a differenza di questo, solamente con milza invasa di uno stesso topino. Aveva un tumore enorme: il polo inferiore della milza completamente invaso e tumore trasparente dalla parte opposta dell'ilo. Tumore occupante tutta la fossa iliaca sinistra fino sopra la milza. Tumoretto impiantato su di una vescicola di cisticercus fasciolaris (T. crassicollis).
11. Milza in degenerazione amiloide.
   Dal topino iniettato il 22 gennaio, morto il 23 aprile 1917. Ingr. tre volte e mezzo.
12. Milza in degenerazione amiloide.
   Dal topino iniettato il 24 marzo, morto il 19 aprile 1917, Ingrand. quattro volte e mezzo.
13. Cisti di cisticercus fasciolaris (T. crassicollis) occupata da tumore della sottile striscia di sostanza epatica ricoprente la cisti.
   Dal topino di cui al n. 10. Ingr. quattro volte e mezzo.
14. Fegato invaso dal tumore.
   Dal topino iniettato il 3 ottobre, morto il 27 ottobre 1917. Ingr. quattro volte e mezzo (v. topino n. 24, tav. III).
15. Fegato ancora più estesamente invaso del precedente.
   Topino lacca carminio, vedi pag. 15. Ingr. quattro volte e mezzo.
16. Invasione e parziale degenerazione grassa del tumore nel fegato.
   Topino n. 30, tav. VI, descrizione a pag. 14. Ingr. cinque volte.
17. Rapporti fra tumore, stomaco, fegato (invaso), pancreas (invaso) e milza.
   Topino di cui alla fig. 5. Col. b. Gieson. Ingr. tre volte e mezzo.
   Iniettato con 0.20 cmc. polpa di tumore peritoneale il 27 luglio è morto il 12 ottobre 1918. Presentava molti tumori peritoneali; inoltre ittero grave, massa tumorigena che legava fegato, milza, stomaco ed intestino. Per conservare i rapporti è stato fissato in formolo e poi sezionato ulteriormente. Esisteva pure un grosso tumore sul rene sinistro. Il tumore principale, esaminato, lasciò constatare che il fegato col suo lobo medio aveva preso aderenza collo stomaco e col duodeno, che dal fegato si partiva un tumore oblungo, bernoccoluto, il quale aderiva oltre che allo stomaco anche al duodeno. Il tumore si era sviluppato evidentemente a spese del pancreas, del quale non rimaneva traccia alcuna. Anche la milza è saldata per l'ilo alla grande curvatura dello stomaco.

18. Rapporti fra intestino tenue (duodeno e ileo), ghiandole mesenteriche e masse del tumore pancreatico avvolgente in parte anche l'intestino, del quale interessa le tonache muscolari fino alla sottomucosa.
Topino iniettato il 3 ottobre, ucciso il 30 detto 1917. Ingr. cinque volte.

TAVOLA II.

19. Tumore della piccola curvatura dello stomaco, non invadente.
Topino iniettato il 24 maggio, morto il 30 giugno 1918. Ingr. quattro volte e mezzo.
20. Tumore gastrico invadente; occupa lo stomaco in tutta la grande curvatura.
Topino iniettato il 16 gennaio, morto il 14 marzo 1918. Ingr. quattro volte.
21. Tumore intestinale interessante la sola sierosa.
Topino iniettato il 12 settembre, morto il 9 ottobre 1917. Col. v. Gieson. Ingr. sei volte e mezzo.
22. Tumore penetrante nell'intestino.
Vedi topini precedenti. Ingr. sei volte.
23. Tumore metastatico in un apice polmonare.
Topino descritto a pag. 2. Ingr. cinque volte.
24. Tumore testicolare (trapianto nel testicolo). È tutto invaso, soltanto una parte della corteccia appare alquanto conservata.
Topino iniettato il 12 settembre, morto il 3 ottobre 1917 (compagno dei topini nn. 21 e 22 precedenti). Col. v. Gieson. Ingr. sei volte e mezzo.
25. Tumore impiantatosi sulla sierosa delle vesciche seminali.
Topino di cui alla fig. 16 precedente. Col. v. Gieson. Ingr. tre volte e mezzo.
26. Tumore delle masse muscolari vertebrali, con invasione in direzione dello speco attraverso gli spazi intervertebrali. Descrizione a pag. 8.
Topino iniettato il 16 giugno, morto il 19 luglio 1917. Col. v. Gieson. Ingr. tre volte e mezzo.
1. Microfotogramma.
Vista d'insieme del topino iniettato il 13 agosto, morto il 31 detto 1917, dimostrante l' unione della milza (in basso), col rene (in alto), costituita da una massa di tumore che si parte dal pancreas e include pure questo nella massa comune. (Topino fotografato al n. 2 della tav. IV). Oc. 4, Comp. Zeiss, Ob. 2 Leitz.
2. Topino iniettato il 23 marzo, morto il 16 maggio 1918. Rene con zaffo di cellule adenocarcinomatose in un vaso. Oc. 4, Comp. Ob. n. A Zeiss.
3. Id. Modo di procedere dell' infiltrazione interstiziale tumorigena. Ingr. come il precedente.
4. Dettaglio del rene, fotografato al n. 4, tav. I, dimostrante l'apice dell' infiltrazione ad infarto. Oc. 4 Comp. Zeiss Ob. 2 Leitz.
5. Distruzione della milza per infiltrazione e straordinario sviluppo invadente dell'adenocarcinoma: la parte opposta all'ilo presenta grave degenerazione.

Dal topino iniettato il 17 aprile, morto il 22 maggio 1918. Ingr. come il precedente.

6. Dettaglio di un polo della milza precedente, ove si vede ancora scarso tessuto splenico inalterato (a sinistra). Oc. 4 Comp. Ob. n. A Zeiss.

Tavola III.

7. Dettaglio del fegato, fotografato al n. 4, tav. I, dimostrante tumore e sostanza epatica illesa. Oc. 4 Comp. Zeiss Ob. 2 Leitz.
8. Altro dettaglio, a più forte ingrandimento. Oc. 4 Comp. Ob. n. A Zeiss.
9. Dettaglio del fegato di cui al n. 16, tav. I. Oc. 4 Comp. Zeiss Ob. 2 Leitz.
10. Pancreas invaso del topino iniettato il 9 ottobre, morto il 3 novembre 1917. Oc. 4 Comp. Ob. n. A Zeiss.
11. Stomaco invaso del topino iniettato il 20 agosto, morto l'11 settembre 1917. Oc. 4 Comp. Zeiss Ob. 2 Leitz.
12. Dettaglio del precedente. Oc. 4 Comp. Ob. n. A Zeiss.
13. Dettaglio dell'organo fotografato al n. 23, tav. II.
    Apice polmonare invaso da adenocarcinoma. Ingr. come il precedente.
14. Id. al limite fra sostanza del tumore e polmone alterato.
15. Dettaglio del testicolo fotografato al n. 24, tav. II. Oc. 4 Comp. Zeiss Ob. 2 Leitz.
16. Dettaglio della fig. 26, tav. II, dimostrante un ganglio spinale circondato da tumore invadente le masse muscolari vertebrali e raggiungente lo speco al limite della dura. Oc. 4 Comp. Ob. n. A. Zeiss.

Tavola IV.

1. Topino iniettato il 9 luglio, morto il 9 agosto.
2. Topino iniettato il 9 luglio, morto il 12 agosto.
    Iniettati con autolizzato speciale prof. Bruschettini 0.25 cmc. in peritoneo e due giorni dopo con 0.10 cmc. polpa di tumore peritoneale.
3. Topino iniettato il 9 luglio, morto il 4 agosto.
4. Topino iniettato il 9 luglio, morto il 6 agosto.
5. Topino iniettato il 9 luglio, morto il 14 agosto.
    Iniettati con siero autolizzato 0.25 cmc. in peritoneo e due giorni dopo con 0.10 cmc. polpa, come i precedenti.
    L'azione favoreggiante è ancora più manifesta che nei precedenti topini.
6. Topino iniettato il 9 luglio, morto il 31 detto.
7. Topino iniettato il 9 luglio, morto il 5 agosto.
8. Topino iniettato il 9 luglio, morto il 30 agosto.
    Topini testimonio ai precedenti, iniettati con 0.10 cmc. polpa solamente: hanno tumori che raggiungono discrete proporzioni, ma non conducono a morte così presto, come quelli dei topini dell'esperimento principale.

9. Topino iniettato il 26 luglio, morto il 9 agosto.
10. Topino iniettato il 26 luglio, morto l'11 agosto.
Iniettati con polpa di topino (tumore ottenuto sottocute con polpa tumore morto autolizzato) 0.20 cmc. in peritoneo.
Aspetto cachettico.

TAVOLA V.

11. Topino iniettato il 13 agosto, morto il 31 detto.
Iniettato con polpa tumore topini del gruppo top. 1 e 2 0.20 cmc. in peritoneo.
12. Topino iniettato il 20 agosto, morto il 9 settembre.
13. Topino iniettato il 20 agosto, morto il 10 settembre.
14. Topino iniettato il 20 agosto, morto l'11 settembre.
Topini iniettati in peritoneo con quarzo 0.10 cmc. (sospensione in soluzione fisiologica), poi con 0.10 cmc. polpa di tumore sottocutaneo, ottenuto iniettando alla coda.
Il tumore iniettato era bensì molto aggressivo di per sè, ma in topini così trattati mostrò un potere di invasione non osservato prima.
15. Topino con alterazioni costali descritto a pag. 11; colonna vertebrale dimezzata per ottenere l'effetto dimostrativo.
16. Topino iniettato il 3 ottobre, morto il 18 detto.
17. Topino iniettato il 3 ottobre, morto il 18 detto.
18. Topino iniettato il 3 ottobre, morto il 18 detto.
Iniettati con olio pelo, dopo una settimana vennero infettati con 0.10 cmc. polpa di topino (tumore ottenuto con iniezione di tumore di fegato in peritoneo.
Caratteristico l'aspetto mammellonare dei tumori piatti peritoneali.
19. Topino iniettato il 3 ottobre, morto il 18 detto.
20. Topino iniettato il 3 ottobre, morto il 18 detto.
Come i precedenti, ma infettati con polpa di tumore testicolare
Parte dei tumori venne asportata ed oltre a ciò nel topino n. 20 manca l'intestino, tolto per lasciare scorgere la bella idronefrosi del rene destro, dimezzato e spostato alquanto verso sinistra.

TAVOLA VI.

21. Topino iniettato il 3 ottobre, morto il 24 detto.
Iniettato collo stesso materiale dei precedenti nn. 16, 17, 18, senza previo trattamento con olio pelo. Lo sviluppo è molto meno rigoglioso, ma però non meno progressivo.
22. Topino iniettato il 30 ottobre, morto il 26 novembre.
23. Topino iniettato il 30 ottobre, morto il 26 novembre.
Iniettati col tumore di topini del gruppo cui appartiene il precedente.

È chiaro che il materiale è molto aggressivo, ma meno che nei topi trattati con olio pelo.

24. Topino iniettato il 3 ottobre, morto il 27 detto.
25. Topino iniettato il 3 ottobre, morto il 29 detto.

Iniettati con tumore testicolare, senza olio pelo, in contrapposto ai topini nn. 19 e 20, tavola precedente.

Aggressività ottima; nel topino n. 24 la milza è coperta da uno spesso piastrone di tumore; è controsegnata da un taglio nel senso della lunghezza.

26. Topino iniettato il 3 ottobre, morto il 18 detto.

Come i nn. 16, 17, 18: molto scarso lo sviluppo dei tumori, ma splenomegalia e chiazze di tumore molto copiose nella milza.

27. Topino iniettato il 9 ottobre, morto il 30 detto.

Iniettato con carbone animale in peritoneo, poi, dopo cinque giorni, con polpa di tumore (topino quarzo).

Sotto la tuba sinistra notasi un tumore encefaloide.

28. Topino iniettato il 30 ottobre, morto il 19 dicembre.
29. Topino iniettato il 30 ottobre, morto il 19 detto.
30. Topino iniettato il 30 ottobre, morto il 19 detto.

Iniettati prima con olio pelo, dopo quattro giorni con 0.20 cmc. polpa tumore (ottenuto per iniezione endoperitoneale di milza a larga placca tumorigena: topino del gruppo dei nn. 24 e 25).

Da notarsi: nel n. 28 l'aderenza stretta fra stomaco, tumore e milza che si vede sulla sezione della massa di tumore, arrovesciata all'esterno; nel n. 29, a sinistra, la massa di tumore che copriva lo stomaco invaso alla grande curvatura (stomaco tagliato nel senso della lunghezza), poi il caratteristico aspetto mammellonato del tumore peritoneale; nel n. 30 il tumore epatico verso lo stomaco ed intorno a questo, la pleiade di tumori mesenterici, fissati a destra collo spillo.

Tav. I

Dr. G. Grosso Fot.

FOT. CALZOLARI & FERRARIO - MILANO

Dr. G. Grosso Fot.

FOT. CALZOLARI E FERRARIO - MILANO

7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

Dr. G. Grosso Fot.

1 2 3 4 5

6 7 8 9 10

Dr. G. Grosso Fot.

ELIOT. CALZOLARI & FERRARIO – MILANO

11 12 13 14 15

16 17 18 19 20

r. G. Grosso Fot.

Eliot. Calzolari & Ferrario - Milano

21 22 23 24 25

26 27 28 29 30

r. G. Grosso Fot.

FOTOT. CALZOLARI & FERRARIO - MILANO